



## 数据与智能化儿科学组

### 儿童肾病综合征中他克莫司的药代动力学 :群体药代动力学建模 和机器学习方法相结合以改善个体预测

莫小兰

广州市妇女儿童医疗中心

#### 【摘要】

**研究目的:** 他克莫司 (TAC) 是治疗难治性肾病综合征 (RNS) 的一线免疫抑制剂, 但 TAC 的药代动力学在个体间差异很大, 目前仍没有准确的模型来预测 RNS 中 TAC 的药代动力学。因此, 本研究的目的是结合群体药代动力学 (PPK) 模型和机器学习算法, 建立一个简单而准确的 TAC 预测模型。

**方法:** 纳入 2013 年 8 月至 2018 年 12 月的 139 名 RNS 患儿, 收集 TAC 谷浓度和部分峰浓度的血样。TAC 的血药浓度采用酶联免疫法测定; CYP3A5 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性法进行基因分型; MYH9、LAMB2、ACTN4 等基因型采用 MALDI-TOF MS 法测定; PPK 模型采用非线性混合效应法建立。在此基础上, 采用六种机器学习算法, 包括 eXtreme Gradient Boosting (XGBoost)、Random Forest (RF)、Extra-Trees、Gradient Boosting Decision Tree (GBDT) Adaptive boosting (AdaBoost) 和 Lasso, 建立 TAC 清除率的机器学习模型。

**结果:** 一房室的一级吸收和消除模型充分描述了 TAC 的药代动力学。年龄、联合服用五味子胶囊、CYP3A5 \*3/\*3 基因型和 CTLA4 rs4553808 基因型对 TAC 的清除率有显著影响。在六个机器学习模型中, Lasso 算法模型表现最好 ( $R^2 = 0.42$ )。

**结论:** 首次利用 PPK 结合机器学习建立了小儿 RNS 患者 TAC 的清除率预测模型, 通过该模型可以更准确地预测 TAC 的个体清除率, 并优化初始给药剂量, 达到个体化治疗的目的。

**关键词:** 他克莫司; 儿童肾病综合征; 群体药代动力学; 机器学习; CTLA4